





COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DESTINEE A UNE ADMINISTRATION PAR VOIE BUCCALE AVEC ABSORPTION D'AU MOINS UN PRINCIPE ACTIF A TRAVERS LES MUQUEUSES DE LA BOUCHE

Patent number: FR2750859
Publication date: 1998-01-16
Inventor: MAUREL JEAN CLAUDE; SANCY YOLANDE
Applicant: MAUREL SANTE (FR)
Classification:
- international: A61K9/20
- european: A61K9/00M18B; A61K9/00M18D
Application number: FR19960008740 19960712
Priority number(s): FR19960008740 19960712

Also published as:

 WO9802140 (A1)
 EP0910341 (A1)
 CA2295866 (A1)
 EP0910341 (B1)

Report a data error here

Abstract of FR2750859

The invention concerns a pharmaceutical composition to be administered orally with absorption of at least one active principle preferably through the mucous membranes of the mouth, comprising an excipient containing at least one sugar and optionally a texturing agent, characterised in that said excipient further contains one fat or one vegetable or animal oil. The composition constituted a perfectly homogeneous mixture, containing at least 10 % unconnected water, 1 to 15 % fat or oil and 50 to 80 % sugar or sweetening agents. The active principles of the medicines can be brought in solid or liquid form, soluble or insoluble in water or the fats, hygroscopic or not; they can be indifferently absorbed at any level of the digestive tube; however the composition is advantageously adapted to absorption through the mucous membranes of the mouth. The compositions are in the form of tablets, pastes, lozenges.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 750 859

②1 N° d'enregistrement national : **96 08740**

⑤1 Int Cl⁶ : A 61 K 9/20

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 12.07.96.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 16.01.98 Bulletin 98/03.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : MAUREL SANTE ENTREPRISE
UNIPERSONNELLE A RESP LIMITEE — FR et
LABORATOIRES THELFAR — FR.

⑦2 Inventeur(s) : MAUREL JEAN CLAUDE et SANCY
YOLANDE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : CABINET BEAU DE LOMENIE.

⑤4 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DESTINEE A UNE ADMINISTRATION PAR VOIE BUCCALE AVEC
ABSORPTION D'AU MOINS UN PRINCIPE ACTIF A TRAVERS LES MUQUEUSES DE LA BOUCHE.

⑤7 L'invention concerne une nouvelle composition pharmaceutique destinée à une administration par voie buccale avec absorption d'au moins un principe actif à travers les muqueuses de la bouche comprenant une base excipients contenant au moins un sucre et au moins un agent de texture, caractérisée en ce que ladite base excipients contient en outre au moins une graisse ou une huile.

Cette base excipients présente l'avantage de se déliter particulièrement facilement dans la bouche et s'avère donc particulièrement intéressante dans toutes les formulations destinées à une absorption perlinguale ou sublinguale.

FR 2 750 859 - A1



La présente invention concerne une nouvelle composition pharmaceutique destinée à une administration par voie buccale avec absorption d'au moins un principe actif à travers les muqueuses de la bouche.

Elle concerne essentiellement de nouvelles formulations galéniques destinées à une absorption essentiellement par voie per linguale ou sublinguale pouvant être utilisée quelle que soit la substance médicamenteuse concernée.

Beaucoup de substances médicamenteuses sont altérées ou détruites dans le tube digestif, en particulier dans l'estomac, mais aussi dans le duodénum ou l'intestin grêle par les différents sucs digestifs ; de plus les substances absorbées par voie digestive subissent un premier passage hépatique, et donc une première métabolisation avant de rejoindre les tissus périphériques.

Les formes gastro-résistantes permettent de pallier à la destruction dans l'estomac, mais pas aux autres difficultés que nous venons d'énumérer.

La voie sublinguale est la voie d'administration idéale pour toutes les substances médicamenteuses qui sont altérées par le tube digestif lors de sa traversée, ou encore inactivées par le premier passage hépatique ; en effet, cette voie permet un premier passage dans la grande circulation et une distribution tissulaire périphérique complète avant le premier passage hépatique. Enfin l'absorption est beaucoup plus rapide et permet lorsque cela est nécessaire, en particulier dans le traitement des douleurs ou des spasmes, d'avoir une efficacité thérapeutique plus rapide.

Cette voie d'administration est la seule qui permette d'obtenir une efficacité thérapeutique avec des substances fragiles telles que : les extraits végétaux, les oligo-éléments, certaines vitamines.

Les difficultés d'une formulation galénique permettant une absorption dans la bouche, per-muqueuse et sublinguale sont multiples :

- s'il s'agit d'une forme liquide, le problème majeur est la stabilité de la solution en l'absence d'alcool ; or la présence d'alcool interdit toute consommation par des enfants ; de plus, les formes liquides sont d'utilisation malaisée.

- s'il s'agit d'une forme solide, il faut disposer d'un comprimé ou d'une tablette qui se délite facilement dans la bouche, afin de libérer aisément la substance médicamenteuse, tout en présentant une dureté satisfaisante dans son emballage. Il faut également que le produit permette d'introduire une quantité

significative de la substance active. Il faut, en plus, cacher le goût souvent très désagréable du produit et, enfin, obtenir une parfaite stabilité dans le temps de la substance active. Lors de la fabrication, il faut que le mélange des substances soit parfaitement homogène et éviter toute montée en température susceptible d'altérer les principes actifs dont certains, tels les extraits végétaux, sont particulièrement sensibles à la chaleur.

Il existe sur le marché du médicament deux types de produits destinés à une absorption buccale :

- les produits à action locale : pastilles ou comprimés à sucer ou à croquer, avec une activité locale, antiseptique, antibiotique, anti-inflammatoire ou antalgique, dans la bouche ou dans la gorge,
- les produits de type comprimés sub-lingaux à visée thérapeutique générale.

On distingue, en fonction de leur composition, trois types de produits à action locale :

- les comprimés ou tablettes dont la base excipiendaire est constituée par des sucres (saccharose, lactose, sirop de glucose, sorbitol) auxquels sont associés un liant permettant la compression (stéarate de magnésium, silice colloïdale, carboxyméthylcellulose calcique, amidon...) et qui sont ensuite aromatisés et éventuellement enrobés,
- les pastilles ou pâtes à sucer dont la base excipiendaire est constituée de gomme, en particulier gomme arabique, à laquelle est associée un ou plusieurs sucres. Ces produits sont généralement fabriqués en milieu aqueux,
- les produits dont l'excipient est constitué de sucres modifiés permettant une compression, les plus utilisés de ces sucres étant les maltodextrines.

En ce qui concerne les produits à action générale, leurs bases excipiendaires sont généralement constituées de :

- de gommes ou de mélanges de gommes et d'alcools gras, ou
- de lactose, saccharose, cellulose micro-cristalline, stéarate de magnésium ou silice colloïdale. Il est souvent ajouté à la formule un constituant tel que la polyvinylpyrrolidone ou la polyplasdone qui s'hydrate en présence d'eau et provoque la désagrégation du comprimé.

Dans toutes les formes galéniques utilisées actuellement, on constate que :

- soit le produit est sec et simplement comprimé (formulation à base de sucre ou de sucres modifiés). Il est alors difficile d'incorporer à l'excipient une

masse supérieure à 5 % de la masse totale sans perte de dureté du produit fini. Cette formulation n'est utilisable qu'avec des substances ayant des caractéristiques physiques adaptées, mais surtout parfaitement stables en toutes circonstances, car un enrobage de protection est impossible du fait de l'extrême fragilité du produit fini ; enfin il est très difficile de cacher les goûts désagréables des principes actifs utilisés en dépit des aromatisations,

– soit le produit est une gomme avec des formulations diverses associées : la difficulté est liée à la présence d'eau en quantité importante qui est un obstacle à la stabilité de beaucoup de substances médicamenteuses. C'est le cas des extraits végétaux mais aussi l'acide acétylsalicylique.

De plus, le produit fini obtenu ne se délite pas dans la bouche, comme il est souhaitable pour un médicament sublingual.

Les inventeurs ont maintenant découvert une nouvelle formulation qui permet de pallier l'ensemble des inconvénients qui existent avec les formulations actuelles, en ajoutant, dans certaines conditions de fabrication, une huile ou graisse, de préférence végétale naturelle, en quantité relative importante, de l'ordre de 10 % en moyenne, aux constituants habituels de ce type de formulation ; elle permet de lier les différents constituants sans que la pâte obtenue ne durcisse dans le temps et apporte au mélange une texture qui se délite facilement en bouche ; enfin elle permet une parfaite stabilité des constituants, en particulier des principes actifs du médicament.

Ainsi, selon l'une de ses caractéristiques essentielles, l'invention concerne une composition pharmaceutique destinée à une administration par voie buccale avec absorption d'au moins un principe actif à travers les muqueuses de la bouche comprenant une base excipiendaire contenant au moins un sucre et au moins un agent de texture, caractérisée en ce que ladite base excipiendaire contient en outre au moins une graisse ou une huile.

Pour la préparation des compositions pharmaceutiques de l'invention, on pourra avoir recours à toute huile ou graisse pharmaceutiquement acceptable.

La fonction de cette graisse ou de cette huile, comme cela résulte des essais réalisés pour la mise au point de la présente invention, est de permettre de lier les différents constituants de ladite composition sans que la pâte obtenue ne durcisse dans le temps et de conférer au mélange une texture telle que la composition se délite facilement dans la bouche.

Les quantités relatives des différents constituants de la composition pharmaceutique selon l'invention varient largement en fonction des

caractéristiques physiques de la substance active introduite, en particulier de ses caractéristiques d'hygroscopie, et de sa concentration. On comprendra donc aisément qu'il est nécessaire d'effectuer une mise au point pour chaque formulation afin de définir les quantités relatives des constituants permettant d'obtenir une pâte
5 aux caractéristiques physiques satisfaisantes et cela est vrai, en particulier, pour la quantité d'huile ou de graisse qui, comme on l'a vu précédemment, joue un rôle essentiel dans la composition.

Il est apparu que selon une caractéristique particulièrement avantageuse, l'huile ou la graisse est introduite dans des proportions comprises
10 entre 5 et 15 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Même si on peut utiliser comme matière grasse de type huile ou graisse, toute huile compatible avec une utilisation pharmaceutique, on utilise de préférence une huile ou une graisse d'origine végétale, de préférence hydrogénée.

Les huiles et graisses de coprah, de palme et de soja, et leurs mélanges,
15 sont tout particulièrement préférées selon l'invention.

Selon un autre avantage, l'invention permet de réaliser des compositions solides pouvant contenir des quantités importantes de produits actifs, en particulier jusqu'à 20 % en poids de produit actif sans avoir recours à des quantités importantes d'eau comme cela est le cas selon l'art antérieur.

Ainsi, selon l'une de ses caractéristiques, l'invention concerne une composition qui contient une quantité maximale d'eau non liée inférieure à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition. Ceci s'avère particulièrement
20 avantageux puisqu'une telle formulation permet d'éviter toute altération des principes actifs du médicament.

Comme on l'a vu précédemment, les compositions de l'invention ont pour caractéristique essentielle de contenir, en plus des constituants de base classiquement utilisés dans les compositions pharmaceutiques à administration par voie buccale avec absorption à travers les muqueuses de la bouche, au moins un produit de type huile ou graisse conférant à la base excipiendaire des
25 caractéristiques structurelles permettant son délitement au niveau de la bouche. Les différents constituants autres de la composition peuvent varier dans de larges proportions. Toutefois, les compositions de l'invention contiennent avantageusement de 50 à 80 % en poids d'au moins un sucre et de 5 à 15 % en poids d'au moins un produit agissant en tant qu'agent de texture.
30

Les sucres utilisés dans les compositions de l'invention sont
35 avantageusement choisis parmi la famille constituée du saccharose, des polyoses,

des trioses, du maltose, du dextrose, du fructose, du lactose et des sucres modifiés, en particulier des maltodextrines ainsi que de leurs mélanges.

Les agents de texture utilisés sont ceux classiquement utilisés dans le type d'application visé selon l'invention. Il s'agit en particulier des alginates, de la pectine, de la gélatine, des protéines de lait, de la fécule, des amidons modifiés, des amandons de fruits à noyau, une gomme, en particulier la gomme arabique, et de leurs mélanges.

Un des avantages particuliers des formulations galéniques selon l'invention est qu'elles permettent l'incorporation d'un nombre important de principes actifs. Ces principes actifs sont avantageusement des produits qui se présentent sous forme de poudre à l'état sec. Toutefois, les principes actifs peuvent être également choisis parmi les liquides, en particulier parmi les liquides lipidiques. Ceci est rendu tout particulièrement possible du fait de la présence d'une quantité relativement importante de matières grasses dans la composition de l'invention.

Les principes actifs peuvent être de nature très variée. Il peut, en particulier, s'agir de molécules chimiques, d'extraits végétaux, de vitamines, d'oligo-éléments.

On notera qu'un avantage tout particulier des compositions galéniques de l'invention est qu'elles permettent l'utilisation de proportions allant jusqu'à 20 % de la masse de la composition en principes actifs.

Bien entendu, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent inclure en outre, comme cela est classique dans le domaine, différents additifs, tels que des arômes, des colorants, des produits d'enrobage.

Les produits de l'invention sont généralement présentés sous forme de tablettes, de pâtes, de pastilles ou de comprimés à croquer.

Un des avantages tout particulier des compositions de l'invention est qu'elles peuvent être obtenues dans un procédé particulièrement simple présentant l'avantage de pouvoir être mis en oeuvre sans un chauffage supérieur à environ 40°C, ce qui permet d'utiliser, sans les altérer, des molécules thermolabiles. Les grandes étapes du procédé de fabrication des produits selon l'invention sont résumées ci-dessous :

Etape 1

Mélange des ingrédients :

Dans un premier temps on introduit les produits sous forme de poudre, y compris les principes actifs des médicaments, puis les agents de texture et les lipides. Le mélange est agité pendant une durée et avec une vitesse qui dépend des quantités relatives des différents constituants.

Dans certains cas, en particulier lorsque les principes actifs du médicament ont une forte hydrophilie, ils seront introduits avec l'huile végétale, alors que la pâte est encore très souple, à une température de l'ordre de 30°C, dans un pétrin à double enveloppe.

Etape 2

Laminage ou mise sous presse

Cette étape est éventuellement précédée d'une étape d'extrusion sur tapis.

Etape 3

Découpage

20 Etape 4

Dragéification éventuelle, tant pour une meilleure stabilité dans le temps du médicament obtenu, que pour la présentation visuelle du produit fini.

La dragéification est réalisée à partir de matière sucrée, et de pelliculage final à partir d'huile végétale et de cire de Carnauba ou de tout autre méthode habituelle.

Etape 5

Conditionnement primaire éventuel, sous blisters, en sachets ou en boîtes.

Ainsi, l'invention concerne des formulations qui permettent de surmonter simultanément tous les inconvénients des formulations connues à ce jour. Les avantages sont résumés ci-dessous :

- Elle permet un mélange homogène à sec avec les principes actifs, et donc une parfaite répartition unitaire lors de la fabrication.

- Le comprimé ou la tablette obtenue comme produit fini se délite rapidement dans la bouche et permet une absorption très rapide à travers la muqueuse buccale, en particulier sublinguale.

5 - La pâte sucrée obtenue cache parfaitement l'amertume ou les goûts désagréables des principes actifs utilisés, et permet une prise par les enfants ; ainsi cette forme est la seule qui permet de proposer à des enfants à partir de 3 ans des traitements par des extraits végétaux per os.

- La très faible quantité d'eau utilisée pour la préparation (moins de 5 %) évite d'altérer les principes actifs des médicaments.

10 - La présence simultanée d'eau et de lipides permet de fabriquer des médicaments dont les principes actifs peuvent aussi bien être hydrosolubles que liposolubles.

- On peut incorporer jusqu'à 20 % de la masse en principes actifs.

15 - Lors des étapes de la fabrication, aucun chauffage supérieur à 40°C n'intervient, ce qui permet d'utiliser sans les altérer des molécules thermolabiles.

La formulation est stable et permet d'obtenir une excellente stabilité dans le temps du médicament obtenu.

EXEMPLES

20 Les pourcentages donnés dans les exemples ci-dessous sont des pourcentages en poids avant dragéification éventuelle.

Exemple 1

	saccharose, sirop de glucose, glucose.....	56 %
25	lactose, protéines de lait	12 %
	fécule, amidons, gélatine.....	11 %
	graisse végétale hydrogénée (telle que palme et/ou soja)	9 %
	extrait sec de Reines des Prés (Spiraea ulmaria).....	10 %
	eau qsp 100, colorant, arôme banane	
30	tablette de 2 g	
	indication thérapeutique et posologie :	
	- états fébriles et états grippaux :	
	- chez l'adulte, croquer une tablette toutes les 3 heures, prendre 4 tablettes par jour.	
	- chez l'enfant, une tablette par jour par quinze kilos de poids.	

35

Exemple 2

- saccharose, sirop de glucose 70 %
 lait en poudre, alginates, maltodextrines, gomme arabique 9 %
 huile végétale (Palme)..... 9 %
 5 extrait sec de Mélisse (*Melissa officinalis*) 10 %
 eau qsp, arôme citron, menthe, colorant,
 indication thérapeutique et posologie :
 – lenteur digestive, lourdeur, ballonnements, éructations.
 – chez l'adulte, croquer une tablette toutes les 3 heures, prendre 4 tablettes par jour.
 10 – chez l'enfant, une tablette par jour par quinze kilos de poids.

Exemple 3

- saccharose, sirop de glucose 70 %
 protéines de lait, pectine, amandons d'abricots, amidons modifiés 13 %
 15 graisse végétale 10 %
 principe actif (vitamine ou mélange de vitamines, en particulier vitamines liposolubles) en quantité suffisante
 eau qsp 100, arôme, colorant
 indications thérapeutiques : celles des vitamines utilisées.

20

Exemple 4

- polyoses, maltotrioses, maltose, saccharose, dextrose, lactose 75 %
 protéines de lait, fécule, amidons modifiés, gélatine 8 %
 graisse végétale (Coprah)..... 9 %
 25 phloroglucinol (80 mg par tablette) 4 %
 eau qsp 100, colorant, arôme caramel
 indications thérapeutiques : douleurs spasmodiques digestives ou génito-urinaires.
 posologie chez l'adulte : croquer une à deux tablettes en une seule prise ; prendre
 4 tablettes par jour si les douleurs persistent.

30

Exemple 5

- saccharose, sirop de glucose 70 %
 lait en poudre, alginates, maltodextrines, amidons modifiés 6 %
 huile végétale 10 %
 35 acide acétyl salicylique (250 mg par comprimé) 12,5 %
 eau qsp, arôme eucalyptus, colorant

indications thérapeutiques : traitement symptomatique des affections douloureuses ou fébriles, des algies d'origine diverses.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique destinée à une administration par voie buccale avec absorption d'au moins un principe actif à travers les muqueuses de la bouche comprenant une base excipiendaire contenant au moins un sucre et au moins un agent de texture, caractérisée en ce que ladite base excipiendaire contient en outre au moins une graisse ou une huile.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que sa teneur en graisse et/ou en huile est comprise entre 5 et 15 % en poids.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite graisse ou huile est une huile ou une graisse d'origine végétale, de préférence hydrogénée.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite graisse ou huile est une huile de coprah, de palme ou de soja, ou un mélange de ces huiles.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ladite base contient une quantité maximale d'eau non liée représentant moins de 5 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le(les) sucre(s) contenu(s) dans ladite base est(sont) dans une proportion pondérale comprise entre 50 et 80 % par rapport au poids total de ladite composition.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le sucre de la base est choisi dans la famille du saccharose, des polyoses, des trioses, du maltose, du dextrose, du fructose, du lactose et des sucres modifiés et de leurs mélanges.
8. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la teneur en agent(s) de texture est comprise entre 5 à 15 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.
9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'agent de texture est choisi dans le groupe comprenant les alginates, la pectine, la gélatine, les protéines de lait, la fécule, les amidons modifiés, les amandons de fruits à noyau, une gomme, en particulier la gomme arabique et leurs mélanges.
10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le(s) principe(s) actif(s) est(sont) sous la forme d'une poudre ou d'un liquide, en particulier d'un liquide lipidique.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un arôme et/ou un colorant et/ou un produit d'enrobage.

12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de tablettes, de pâtes, de pastilles ou de comprimés à
5 croquer.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2750859

N° d'enregistrement
national

FA 530686
FR 9608740

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP 0 449 782 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) * revendications 1-4,6,8 * * page 5, ligne 25 - page 6, ligne 58 * * page 9; tableau 1 * * page 10; tableau 2 * -----	1-12
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL. 6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
1 Avril 1997		Ventura Amat, A
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 Q1.12 (P04C13)